

University of Groningen

The use of birth defect registries for etiological research.

Reefhuis, Jennigje

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2000

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Reefhuis, J. (2000). The use of birth defect registries for etiological research. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

In dit proefschrift wordt een aantal onderzoeken beschreven die betrekking hebben op het gebruik van registraties voor aangeboren afwijkingen voor onderzoek naar oorzaken van aangeboren afwijkingen.

Aangeboren afwijkingen worden gedefinieerd als vorm- of functieafwijkingen die bij de geboorte (in aanleg) aanwezig zijn. Hiertoe behoren ook chromosomale afwijkingen zoals Down syndroom (trisomie 21) en monogene afwijkingen zoals Duchenne spierdystrofie. In dit proefschrift wordt onder een registratie een organisatie verstaan die alle kinderen registreert met een aangeboren afwijking, geboren in een bepaald gebied of in een bepaald aantal ziekenhuizen.

In de jaren zestig zijn er duizenden kinderen geboren met sterk verkorte armen en/of benen waarbij er nog wel een hand of een voet aangelegd was. Na enige tijd kwam men erachter dat de oorzaak van deze ernstige aangeboren afwijking het slaapmiddel thalidomide was (merknaam Softenon) dat de moeders gebruikt hadden tijdens de zwangerschap. Naar aanleiding van deze ramp zijn een groot aantal registraties voor aangeboren afwijkingen opgestart. In 1979 heeft de Europese Unie een netwerk van registraties opgezet in Europa onder de naam Europese Registratie voor Congenitale Afwijkingen en Tweelingen (EUROCAT). Sinds 1989 worden gezonde tweelingen echter niet meer geregistreerd. In 1981 is er ook een EUROCAT registratie opgestart in Noord Nederland. Deze registratie is ondergebracht bij de afdeling Medische Genetica van de Rijksuniversiteit Groningen. EUROCAT Noord Nederland (NNL) registreert alle kinderen met een aangeboren afwijking waarvan de moeder ten tijde van de geboorte in Groningen, Friesland of Drenthe woonde. Het registreren gebeurt op vrijwillige basis en met schriftelijke toestemming van de ouders. Van de 20.000 kinderen die per jaar in deze regio geboren worden, hebben er 400 à 500 een aangeboren afwijking.

In het eerste hoofdstuk van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de literatuur over het gebruik van gegevens van registraties voor aangeboren afwijkingen voor onderzoek naar mogelijke oorzaken. Verschillende methoden van data verzameling en verschillende soorten onderzoeken worden besproken. Verder wordt voor een aantal risicofactoren een overzicht gegeven van hoe registraties gebruikt zijn voor onderzoek en wat daar de resultaten van waren. De conclusie uit dit literatuuroverzicht is dat registraties een belangrijke bijdrage leveren aan enerzijds het vaststellen van risicofactoren en anderzijds het geruststellen van het publiek na persberichten over mogelijke risicofactoren.

In hoofdstuk twee wordt een onderzoek beschreven dat uitgevoerd is met de gegevens van de EUROCAT NNL registratie. Bij internationale monitoring van de frequenties van aangeboren afwijkingen was een stijging opgevallen van het aantal kinderen dat geboren werd met een omphalocoele, een afwijking waarbij de buikinhoud in een groot vlies buiten het lichaam ligt. Alle formulieren van kinderen met die specifieke afwijking, met een aantal afwijkingen die vaak voorkomen samen met een omphalocoele en met afwijkingen die op een omphalocoele kunnen lijken werden uit het archief van de registratie gehaald. Bij

nadere bestudering van deze veranderingen opgetreden te afwijkingen gecodeerd werden het geval was. Ook bleek er een aangeboren afwijkingen. Hierdan de code die later en ook aantal oudere gevallen gemist zijn als omphalocoele. Na correctie sprake te zijn. Ook zou er verscheidene artsen of een verhoogde interesse, maar dat bleek in dit onderzoek kan worden is dat voordat men eventuele veranderingen in de registratie het belangrijk bekende etiologische gehaald worden om vals positief te zijn.

In het derde hoofdstuk wordt een overzicht gemaakt van de centrale registraties voor onderzoek met gegevens van de EUROCAT gegevens van alleen de EUROCAT roken van de moeder tijdens de zwangerschap standsafwijking van de voet (talipes equinovarus) diezelfde relatie ook te vinden in de EUROCAT registratie. Door deze registratie te gebruiken versturende variabelen. Als bij deze afwijking is niet met zekerheid te zeggen of het een klompvoet. Door te kijken of de afwijking de leeftijd van de niet rokende moeder heeft effect van roken. Naast de lezing van de zwangerschappen en of één kind geboren hadden. Omdat het een registratie van kinderen konden de kinderen met een aangeboren afwijking, omdat de registratie kinderen met een chromosomale afwijking aandoeningen zijn waarvan de registratie chromosomen aanwezig is. Roken heeft op deze afwijkingen geen effect. In de zwangerschap inderdaad een standsafwijking van de voet met een interval van 1.14 tot 1.29. Dit betekent dat een kind te krijgen met een aangeboren afwijking kunnen in ieder geval met 95% zekerheid.

nadere bestudering van deze gevallen bleken er in de loop van de tijd een aantal veranderingen opgetreden te zijn. Ten eerste bleek dat in de latere jaren alle verschillende afwijkingen gecodeerd werden die bij een syndroom horen, terwijl dit in de eerste jaren niet het geval was. Ook bleek er een verandering opgetreden te zijn in de codering van de aangeboren afwijkingen. Hierdoor had omphalocoele in de eerdere jaren een andere code dan de code die later en ook nu nog gebruikt wordt. Door deze veranderingen bleken een aantal oudere gevallen gemist te zijn en twee nieuwe gevallen ten onrechte meegeteld te zijn als omphalocoele. Na correctie voor deze gevallen bleek van een echte stijging geen sprake te zijn. Ook zou er verschil kunnen zijn in de herkenning van omphalocoeles door verschillende artsen of een verschil in aanmelden, bijvoorbeeld vanwege persoonlijke interesse, maar dat bleek in dit onderzoek niet het geval. Wat van dit onderzoek geleerd kan worden is dat voordat men op zoek gaat naar een eventuele oorzakelijke factor, eventuele veranderingen in codering en aanmelding uitgesloten moeten worden. Ook is het belangrijk bekende etiologische groepen (zoals chromosomale afwijkingen) eruit gehaald worden om vals positieve signalen te voorkomen.

In het derde hoofdstuk worden twee onderzoeken beschreven waarbij gebruik is gemaakt van de centrale registratie van het EUROCAT netwerk. Het betreft dus een onderzoek met gegevens van meerdere Europese registraties. In een eerder onderzoek met gegevens van alleen de EUROCAT NNL registratie werd een relatie gevonden tussen het roken van de moeder tijdens de zwangerschap en het krijgen van een kind met een standsafwijking van de voet (klompvoet). In het nieuwe onderzoek werd bekeken of diezelfde relatie ook te vinden was in het veel grotere bestand van de centrale EUROCAT registratie. Door deze registratie te gebruiken was het mogelijk te corrigeren voor een aantal versturende variabelen. Als bijvoorbeeld zou blijken dat alle rokende moeders jong zijn, dan is niet met zekerheid te zeggen of roken, dan wel jonge leeftijd de oorzaak is van de klompvoet. Door te kijken of de leeftijd van de rokende moeder ongeveer dezelfde is als de leeftijd van de niet rokende moeders, kun je met meer zekerheid wat zeggen over het effect van roken. Naast de leeftijd van de moeder is er gecorrigeerd voor het totaal aantal zwangerschappen en of één van de ouders, of een eerder kind, ook een klompvoet hadden. Omdat het een registratie voor kinderen met aangeboren afwijkingen betrof konden de kinderen met een klompvoet niet vergeleken worden met kinderen zonder een aangeboren afwijking, omdat die niet geregistreerd worden. In plaats daarvan werden kinderen met een chromosomale of monogene aandoening gebruikt, omdat dat aandoeningen zijn waarvan de oorzaak tijdens of kort na de conceptie al in de chromosomen aanwezig is. Roken tijdens de zwangerschap zal dus geen verhoogde kans op deze afwijkingen geven. In het beschreven onderzoek werd gevonden dat roken tijdens de zwangerschap inderdaad een verhoogde kans geeft op het krijgen van een kind met een standsafwijking van de voet. De odds ratio was 1.21 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1.14 tot 1.29. Dit houdt in dat als een vrouw rookt zij 21% meer kans heeft om een kind te krijgen met een standsafwijking van de voet. Dit is de beste schatting, maar we kunnen in ieder geval met 95% zekerheid zeggen dat het risico minstens 14% verhoogd is en

maximaal 29%. Bij een vervolgonderzoek is gekeken of de risico's verschilden voor de regio's waar geregistreerd werd. Er is een klein verschil tussen de verschillende regio's gevonden, wat er op zou kunnen wijzen dat in verschillende gebieden in Europa een verschillende gevoeligheid bestaat voor het ontwikkelen van een klompvoet, in relatie met roken tijdens de zwangerschap.

In hoofdstuk 4 wordt de evaluatie beschreven van het gebruik van de vragenlijst voor de ouders, met daarin vragen over zwangerschap en medische voorgeschiedenis. In de andere Nederlandse EUROCAT registratie in zuidwest Nederland wordt al sinds het begin van de registratie in 1990 met een oudervragenlijst gewerkt. Vanwege de goede resultaten die daarmee geboekt werden, ontstond er bij EUROCAT NNL ook het idee om een oudervragenlijst te gaan gebruiken, om meer informatie te verkrijgen en de huisartsen minder te belasten. Na enkele voorbereidende onderzoeken en het ontwikkelen van de vragenlijst werd in juli 1997 begonnen met het versturen van deze vragenlijst naar ouders die hadden aangegeven geen bezwaar te hebben tegen registratie. Vervolgens werd, na toestemming van de ouders, ook de apotheker benaderd voor informatie over de tijdens de zwangerschap verstrekte medicijnen. Uit de evaluatie zoals beschreven in hoofdstuk 4 bleek dat zowel ouders als apothekers graag mee wilden werken. Door deze nieuwe methode voor het verkrijgen van gegevens wordt er veel meer informatie verzameld over mogelijke risicofactoren zoals medicijngebruik, blootstellingen tijdens het werk en ziekte tijdens de zwangerschapsperiode. Voor details van de aangeboren afwijking en informatie over eventuele prenatale diagnostiek blijft de huisarts, naast de ouders, een belangrijke bron van informatie.

Hoofdstuk 5 beschrijft een onderzoek waarbij veel nieuwe ideeën voor verder onderzoek gegenereerd worden. Het is een onderzoeksmethode waarbij voor 80 groepen aangeboren afwijkingen de verdeling van 303 verschillende risicofactoren bestudeerd wordt. De 303 risicofactoren zijn voornamelijk diverse medicijnen maar ook bijvoorbeeld de leeftijd van de moeder, In Vitro Fertilisatie (IVF), roken en alcoholgebruik. Behalve een bevestiging van een aantal bekende associaties, zoals valproïnezuur (een antiepilepticum) met spina bifida en hoge leeftijd van de moeder met Down syndroom, werden ook een groot aantal nieuwe associaties gevonden die in een later onderzoek verder bestudeerd zullen moeten worden. Het nadeel van dit type onderzoek is dat het tamelijk grove resultaten geeft, maar wel kunnen er relatief onverwachte risicofactoren mee opgespoord worden.

In hoofdstuk 6 wordt een algemene discussie gevoerd over hoe een optimale registratie eruit zou moeten zien, hoe onderzoek naar oorzaken van aangeboren afwijkingen met gebruik van registraties idealiter gedaan zou moeten worden. Dit hoofdstuk is geschreven naar aanleiding van zaken die ik tegengekomen ben bij het lezen van de in hoofdstuk 1 gerefereerde artikelen en bij het uitvoeren van de verschillende onderzoeken die in de voorgaande hoofdstukken beschreven zijn.